

00427296 **XANTHINE DERIVATIVE****Pub. No.:** 54-079296 [JP 54079296 A ]**Published:** June 25, 1979 (19790625)**Inventor:** SUTEN HOOKAN AKUSERU MAGUNUSU BERUISUTORANDO

PERU GUNNAI CHIERURIN

KAARU GIYORAN AUGUSUTO PERUSON

RARUSU MAGUNUSU SERENBIYUU

**Applicant:** DRACO AB [178011] (A Non-Japanese Company or Corporation), SE (Sweden)**Application No.:** 53-125739 [JP 78125739]**Filed:** October 14, 1978 (19781014)**Priority:** 7711581 [SE 7711581], SE (Sweden), October 14, 1977 (19771014)**International Class:** [ 2 ] C07D-473/04; C07D-239/54; C07D-473/06; A61K-031/52**JAPIO Class:** 14.1 (ORGANIC CHEMISTRY -- Organic Compounds); 11.3 (AGRICULTURE -- Livestock); 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY -- Medicine)**JAPIO Keyword:** R013 (MICROCAPSULES)

JAPIO (Dialog® File 347): (c) 2008 JPO &amp; JAPIO. All rights reserved.

⑫公開特許公報(A)

昭54-79296

①Int. Cl.<sup>2</sup>

識別記号

②日本分類

庁内整理番号

③公開 昭和54年(1979)6月25日

C 07 D 473/04

16 E 611.2

6736-4C

発明の数 5

C 07 D 239/54

16 E 461

6670-4C

審査請求 未請求

C 07 D 473/06

30 G 133.423

6736-4C

(全 18 頁)

A 61 K 31/52

ABF

30 H 23

④キサンチン誘導体

⑦発明者 カール・ギヨラン・アウグスト・ベルソン

⑧特 願 昭53-125739

⑨出 願 昭53(1978)10月14日

優先権主張 ⑩1977年10月14日⑪スウェーデン(SE)⑫7711581-4

⑬発明者

ステン・ホーカン・アクセル・マグヌス・ペルイストランド  
スウェーデン国ビエレット23050  
エス・ヴィラヴエーゲン2番  
ペル・グンナー・チエリリン  
スウェーデン国ルンド22375スピ  
ユットグレン10番

同 ラルス・マグヌス・セレンビュ

ー  
スウェーデン国ルンド22240ミヨ  
レヴオングスヴエーゲン43番

⑭出 願 人 アクチエボラゲット・ドラコ  
スウェーデン国22101ルンド1フ  
アック(番地なし)

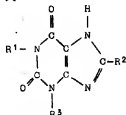
⑮代 理 人 弁理士 山下白

明 細 書

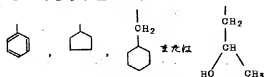
1. 発明の名称 キサンチン誘導体

2. 特許請求の範囲

1) 式

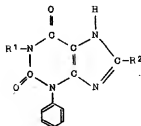


(ただし式中、R<sup>1</sup>はメチル、エチルまたはロ  
ープロビルであり、R<sup>2</sup>はメチルまたはロ  
ープロビルであり、且つ R<sup>3</sup>は



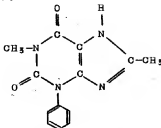
である)を有する化合物またはその生理学的  
に許容しうる塩。

2) 式



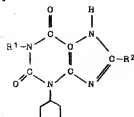
(ただし式中、R<sup>1</sup>はメチル、エチルまたはロ  
ープロビルであり、且つ R<sup>2</sup>はメチルまたはロ  
ープロビルである)を有する前記第1項記載  
の化合物またはその生理学的に許容しうる塩。

3) 式



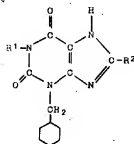
を有する前記第1項または第2項記載の化  
合物またはその生理学的に許容しうる塩。

4) 式



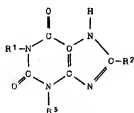
(ただし式中、R<sup>1</sup>はメチル、エチルまたはn-プロピルであり、且つR<sup>2</sup>はメチルまたはn-プロピルである)を有する前記第1項記載の化合物またはその生理学的に許容しうる塩。

5) 式



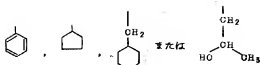
8) 実質的に純粋な立体異性形で存在する前記第6項記載の化合物。

9) 式



(I)

(ただし式中、R<sup>1</sup>はメチル、エチルまたはn-プロピルであり、R<sup>2</sup>はメチルまたはn-プロピルであり、且つR<sup>3</sup>は



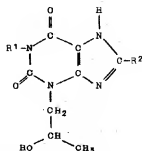
である)を有する化合物を製造するにあり、

a)式

特開昭54-79296(2)

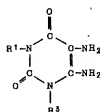
(ただし式中、R<sup>1</sup>はメチル、エチルまたはn-プロピルであり、且つR<sup>2</sup>はメチルまたはn-プロピルである)を有する前記第1項記載の化合物またはその生理学的に許容しうる塩。

6) 式



(ただし式中、R<sup>1</sup>はメチル、エチルまたはn-プロピルであり、且つR<sup>2</sup>はメチルまたはn-プロピルである)を有する前記第1項記載の化合物またはその生理学的に許容しうる塩。

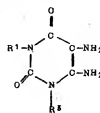
7) ラセイン混合物の形で存在する前記第6項記載の化合物。



(ただし式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は上記に与えられた定義を有する)の化合物を式

R<sup>2</sup>-X

(ただし式中、R<sup>2</sup>は上記に与えられた定義を有し、且つXは-COOHまたは-OC(=O)-R<sup>2</sup>を有する)の化合物と反応せしめ、そして必要な場合には得られた生成物を脱水反応に付すか、またはb)式



(ただし式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は上記に与えられ、11) 薬学的に許容しうる担体とともに、抗アレルギー剤として有効な量の式



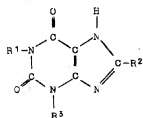
[ただし式中、R<sup>2</sup>は上記に与えられた定義を有し、且つX<sup>1</sup>は-CHOまたは-CH(OQ<sup>1</sup>)(OQ<sup>2</sup>) (ただし式中、Q<sup>1</sup>は水素または1〜3個の炭素原子を有するアルキル基であり、且つQ<sup>2</sup>は1〜3個の炭素原子を有するアルキル基である)である]の化合物と反応せしめ、そして得られた生成物を酸化的環化反応に付し、その後所望によりαまたはβいずれかの経路で得られた化合物を生理学的に許容しうる塩に変換し、そして/またはその光学異性体に分割することとを特徴とする、式(I)を有する化合物の製造法。

10) 前記第2〜8項記載の化合物が製造されることを特徴とする、前記第9項記載の方法。

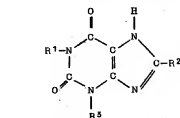
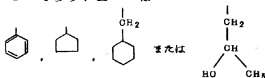
12) 薬学的に許容しうる担体とともに前記第2〜8項記載の化合物を活性成分として含有する前記第11項記載の薬学的製剤。

13) 薬量単位形態である前記第11〜12項記載の薬学的製剤。

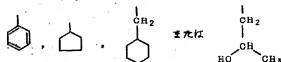
14) 有効量の式



(ただし式中、R<sup>1</sup>はメチル、エチルまたはn-プロピルであり、R<sup>2</sup>はメチルまたはn-プロピルであり、且つR<sup>3</sup>は



(ただし式中、R<sup>1</sup>はメチル、エチルまたはn-プロピルであり、R<sup>2</sup>はメチルまたはn-プロピルであり、且つR<sup>3</sup>は



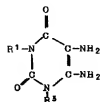
である)の化合物またはその生理学的に許容しうる塩またはその光学異性体を活性成分として含む、アレルギーの治療に使用するための薬学的製剤。

である)の化合物またはその生理学的に許容しうる塩またはその光学異性体を、アレルギーの治療が必要な患者に投与することとを特徴とする、人を含めて哺乳動物のアレルギーの治療法。

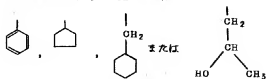
15) 有効量の前記第2〜8項記載の化合物を、アレルギーの治療が必要な患者に投与することとを特徴とする、前記第14項記載のアレルギーの治療法。

16) 有効量の前記第1〜8項記載の化合物を治療が必要な患者に投与することとを特徴とする、気管支喘息の治療法。

17) その中間体が式



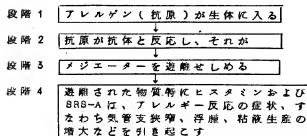
(ただし式中、Rはメチル、エチルまたはn-プロピルであり、且つRが



である)を有することを特徴とする、治療上活性なキサンチン誘導体を製造するための中間体として有用な化合物。

### 3 発明の詳細な説明

本発明は新規で薬理学的に活性化化合物、それらの製造法およびそれらの治療上の使用に関する。本発明はまたそれらの化合物を含有する薬学的組成物に関する。さらに詳しくは本発明の新規な化合物は抗アレルギー活性を有し、抗喘息剤として特に有用であり、そしてまた他のアレルギー性疾患の治療上および予防上の処置において使用することができる。



異種蛋白質または他の物質であるかもしれないアレルギー(抗原)に対する上記に説明された生体の強誘された反応の機軸はアナフィラキシー反応と呼ばれる。

以下本明細書中ではアレルギーの一種にすぎない外因性の気管支喘息に重きを置いているが、本発明により遊離された成果はまた他の型のアレルギーにも適用されるということがわかるであろう。

通常喘息の治療では段階4で発現する症状が治療される。特に気管支の狭窄は、気管支の痙

攣「アレルギー」という用語は、ドーランド氏著「Illustrated Medical Dictionary」第24版(1967年発行)によれば、「特定のアレルギーにさらすことにより獲得された過敏作状態で、再度アレルギーにさらすと察えられた反応する能力を発現する」ということを意味する。別のアレルギーの例としては喘息、アレルギー性鼻炎、枯草熱および蕁麻疹をあげることができる。人における種々のアレルギー反応に共通の特徴は、抗原-抗体反応であり、その反応により薬理学的活性剤(メジエーター)すなわちヒスタミンおよびSRs-A(アナフィラキシーを引起する遊離反応性物質)が遊離される。このようにして遊離されたメジエーターは気管支拡張、浮腫、粘液生産の増大、痒疹などを引き起こす。アレルギー発作の反応順序は図式的に次のように説明することができる。

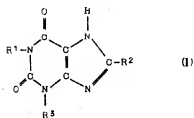
痙攣を緩和し、そのようにして気管支を拡張する物質を投与することにより緩和される。しかしながら通常では喘息の発作が進行中か、またはすでに充分に発現した時点でのみこの治療が開始される。従つてアレルギー発作の発現そのものを阻止するために使用することができる予防的処置法を確立することが望ましい。このことは上記の図式中段階3で生起するメジエーターの遊離を阻止することにより達成できる。

キサンチンの1,3-ジメチル誘導体であるテオフィリンは、ある種の試験においてたとえば好塩基性白血球中および抽出された肺細胞中でヒスタミンのアナフィラキシーによる遊離を阻止できるということが証明された。

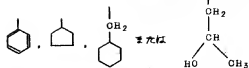
本発明の目的は、「典型的な」テオフィリンの副作用たとえば中枢神経系に與与する効果および痙攣を生じない薬量範囲でアレルギー反応

を確実に阻止するキサンテン誘導体を提供することである。アレルギー反応に対する確実に阻止作用を有する化合物は、気管支鎮咳剤として通常使用されるテオフィリン系薬剤に認められるかもしれない副作用を生じることなく、気管支喘息を含めてアレルギーの治療における予防的抗アナフィラキシー剤として種々の投与経路で有効であろう。

本発明によれば、式

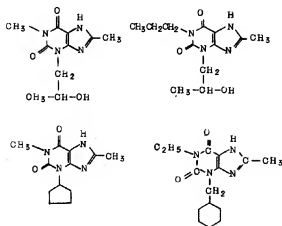
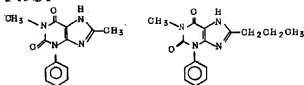


(ただし式中、 $R^1$ はメチル、エチルまたはn-プロピルであり、 $R^2$ はメチルまたはn-プロピルであり、且つ $R^3$ は

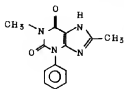


である)の化合物およびその生理学的に許容しうる塩は著しい抗アレルギー作用を有することが見出された。この有利な性質のために、本発明の化合物は種々の型のアレルギーたとえばアレルギー性鼻炎、枯草熱、蕁麻疹、喘息などの予防上および治療上の処置において有用である。

上記の式を有する化合物には以下のものがある。



本発明の好ましい化合物は式



を有する。

$R^1$ が  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OH}$  である場合の本発明の化合物は

不斉炭素原子を有するので、本発明にはまたそれらの化合物のすべての可能な光学活性形およびラセミ混合物が含まれる。ラセミ混合物は通常の方法により、たとえば光学活性の塩との塩結成、それに続く分別結晶により分別することができる。

本発明はまた構造的に式(I)とは異なる化合物が生体に投与された後に生体内で式(I)の化合物に変形され、そしてこの構造においてそれらの作用を及ぼすことができる場合をも意図するものである。これは本発明のもう一つの特徴である。

本発明には薬学的に許容しうる式(I)の化合物の薬学的に許容しうる塩基との塩が含まれる。「薬学的に許容しうる塩」なる用語は、塩の陽イオンが治療の薬量で使用された場合に動物生体に対して比較的無害であるので、一般式(I)の母体化合物の有用な薬理学的性質がそれらの陽

イオンに起因する副作用により損われないような塩を意味する。適当な塩にはアルカリ金属塩たとえばナトリウムおよびカリウム、およびアンモニウム塩、および当該技術分野において薬学的に許容しうるものと知られているアミン塩たとえばエチレンジアミン、コリン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、オクタデシルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、1-アミノ-2-プロパノール、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-1,3-ジオールおよび1-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-インプロピルアミノエタノールの塩が含まれる。

薬学的に許容しうる塩は、化学量論量の式(II)の化合物および適当な塩基すなわち今上記に記載されたような塩基を、たとえば高められた温度で適当な溶媒を用いてかまたは用いずに一

緒に反応せしめ、ついで好ましくはそのようにして生成された塩を適当な溶媒たとえばヒドロキシル性の溶媒たとえば水から再結晶することにより製造できる。

臨床に実施する際には通常本発明の化合物は、固体状、半固体状または液体状の希釈剤または換取性カプセルである薬学的に許容しうる担体とともに、もとの化合物の形かまたは塩合によりその薬学的に許容しうる塩の形の活性成分を含有する薬学的製剤の形で、経口的にか、直腸にか、鼻にか、舌下にか、注射によるか、または吸入により投与されるであろう。そしてそのような製剤は本発明のもう一つの面を構成する。通常活性物質は製剤の0.1-99重量%を、たとえば注射用製剤に対しては0.5-20%を、そして経口投与のための製剤に対しては0.1-50%を構成するであろう。

経口的に適用するために本発明の化合物を含有する薬学的製剤を薬量単位形態で製造するためには、活性成分を固体の粉末状担体たとえば乳糖、白糖、ソルビトール、マンニトール、澱粉たとえばじゃがいも澱粉、とうもろこし澱粉、アミロペクチン、ラミナリア末またはかんきつ類のパルプ末、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンと混合することができ、そしてまた潤滑剤たとえばステアリン酸マグネシウムまたはカルシウムまたはカーボワックスまたは他のポリエチレングリコールワックスを含有することができ、そして圧縮して錠剤または糖剤の芯を製造することができる。糖剤が必要な場合には、それらの錠剤芯をたとえばアラビアゴム、タルクおよび/または二酸化チタンを含有するかもしれない潤滑な糖溶液で被覆するか、または別法としては容易に弾発しう

る有機溶媒または他の適当な溶媒または有機溶媒の混合物に溶解された被覆形成剤で被覆することができる。たとえば典型的な活性物質を区別するためにこれらのコーティング剤に着色剤を加えることができる。ゼラチンおよび/または可塑剤としてグリセロールを含有する軟質ゼラチンカプセル(真珠型の密封カプセル)または同様の密封カプセルを製造するためには、活性物質をカーボワックスまたは適当な油状物たとえば胡麻油、オリーブ油または落花生油と混合することができる。硬質ゼラチンカプセルは固体の粉末状担体たとえば乳糖、白糖、ソルビトール、マンニトール、澱粉(たとえばじゃがいも澱粉、とうもろこし澱粉またはアミロペクチン)、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンとともに活性物質の顆粒を含有することができ、そしてまた潤滑剤とし

てステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸を含有することもできる。

本発明の化合物はまた適当な賦形剤を使用する作用持続性投薬形態として処方することもできる。有効性を制御するために別の方法たとえば拡散法およびイオン交換法を使用することができる。拡散法を使用する方法は、コーティングされた顆粒または錠子、マトリックスに封入された薬剤および緩溶性の形態を含む生成物により例示することができる。

誘導体は活性成分をたとえばナトリウム、カリウムまたはカルシウムの無毒性炭酸塩または炭酸水素塩、たとえば炭酸カルシウム、炭酸カリウムおよび炭酸水素カリウム、固体状の無毒性酸たとえば酒石酸、アスコルビン酸およびクエン酸、およびたとえば芳香剤と混合することにより製造される。

量範囲は1日あたり10~1000mgであり、それは1~4回に分けて与えられる。非経口の投与の場合に適当な薬量範囲は1~500mgである。

活性成分を含有する薬学的組成物は、それらが1個の薬量単位としてかまたは多数の薬量単位としてこれらの範囲内の薬量を提供するように適当に処方される。

経口投与のための液体製剤はエリキシル剤、シロップ剤または懸濁物、たとえば約0.1~20重量%の活性物質、糖およびエタノール、水、グリセロール、プロピレングリコールの混合物および場合により芳香剤、サツカリンおよび/または分散剤としてカルボキシメチルセルロースを含有する溶液の形態であつてもよい。

注射により非経口的に適用するためには、製剤は望ましくは0.5~10%の濃度で本発明による活性物質を含む水性溶液または懸濁物からなり、そして場合により安定剤および/または緩衝性物質もまた水性溶液中に含有することができる。その溶液の薬量単位は有利にはアンブルに封入することができる。

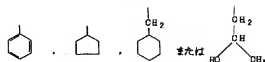
活性成分が投与される薬量は広範囲に変えることができ、そして種々の因子たとえば各患者に特有の要求によるであろう。適当な純度的薬

本発明の化合物は以下の方法のいずれかににより製造することができる。

A. 式



(ただし式中、R<sup>1</sup>はメチル、エチルまたはn-プロピルであり、且つR<sup>3</sup>は



である)の化合物を式

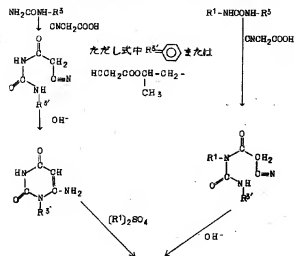


(ただし式中、R<sup>2</sup>はメチルまたはn-プロピルであり、且つXは-COOHまたは-OO-O-OO-R<sup>2</sup>である)の化合物と反応せしめ、そして必要な場合には得られた生成物を脱水反応に付する。

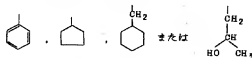


脱水反応はたとえは蔗糖の不存在下にその反応混合物を加熱するか、またはその混合物をアルカリとともに加熱するか、またはその混合物を高沸点の蔗糖中で煮沸することにより行うことができる。

この経路の出発物質は、たとえば下記の反応



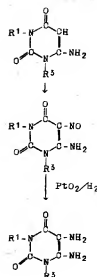
(ただし式中、R<sup>1</sup>はメチル、エチルまたはn-プロピルであり、且つR<sup>3</sup>は



である)の化合物を式



(ただし式中、R<sup>2</sup>はメチルまたはn-プロピルであり、且つX<sup>1</sup>は-CHOまたは-CH(OQ<sup>1</sup>)<sub>2</sub> (ただし式中、Q<sup>1</sup>は水素または1~3個の炭素原子を有するアルキル基であり、且つQ<sup>2</sup>は1~3個の炭素原子を有するアルキル基であり、好ましくはQ<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>はエチルまたはメチルである)である)の化合物と反応せしめ、そして得られた



(ただし式中、基R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>は本明細書中に与えられた意味を有する)で示されたようにして製造することができる。

B. 式

生成物を酸化的環化反応に付する。

酸化的環化反応では種々の試薬たとえばチオニルクロリド(COCl<sub>2</sub>)を使用することができる。

本発明をさらによく理解せしめるために、以下に実施例をあげて説明する。

実施例1 3,7-ジヒドロ-1,8-ジメチル-3-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-プリン-2,6-ジオンⅧの製造

a) 6-アミノ-1-(2-ヒドロキシプロピル)-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンⅢの製造

シアノ酢酸3.28g(39モル)および無水酢酸750mlの溶液に2-ヒドロキシプロピル尿素(II)2.28gを少量ずつ加える。この溶液を60~70℃で1時間攪拌する。冷却後結晶を濾別し且つエタノールで洗浄する。収量3.08g(II)。これを熱湯300ml中で攪拌する。5N NaOH 245

meを少量ずつ加えて最終的に塩基性の反応液にする。その溶液を5N HCl 2mlで中和する。冷却後白色結晶を析別する。収量10.65g(Ⅲ)。NMRに より同定した。

b) 6-アミノ-1-(2-ヒドロキシプロピル)-3-メチル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンⅣの製造

5N NaOH 120ml(0.6モル)に6-アミノ-1-(2-ヒドロキシプロピル)-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオン(Ⅲ)10.65g(0.58モル)を少量ずつ加える。この溶液を攪拌し、ジメチルスルフェート6.7ml(0.7モル)を滴加し且つその温度が40°を越えないようににする。ジメチルスルフェートを全部加えたのち、得られた懸濁物を60℃に加熱し、そして中和してpH6にする。冷却後白色結晶を析出し且つ水100mlから再結晶する。収量7.9g(Ⅳ)。NMRに

より同定した。

c) 6-アミノ-1-(2-ヒドロキシプロピル)-3-メチル-5-ニトロソ-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンⅤの製造

エタノール500mlに溶解した6-アミノ-1-(2-ヒドロキシプロピル)-3-メチル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオン(Ⅲ)7.9g(0.4モル)に水に溶解したNaNO<sub>2</sub>3.0g(0.43モル)を加え、その後塩酸3.6mlを加える。その赤色結晶は煮沸することにより溶解し、そして塩化ナトリウムを析別する。この赤色の母液は5,6-ジアミノ-1-(2-ヒドロキシプロピル)-3-メチル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオン(Ⅳ)を合成するために使用される。NMRに より同定された。

d) 5,6-ジアミノ-1-(2-ヒドロキシプロピル)-3-メチル-2,4-(1H,3H)-

#### ピリミジンジオンⅥの製造

6-アミノ-1-(2-ヒドロキシプロピル)-3-メチル-5-ニトロソ-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンの合成から得られた溶液を、PtO<sub>2</sub> 0.3gの存在下に室温且つ2.65 kPaで30分間連続的に水素添加する。触媒を除去しそして母液を100mlまで蒸発させる。結晶を析出する。収量6.37g(Ⅵ)。

e) 6-アミノ-3-(2-ヒドロキシプロピル)-1-メチル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンⅦの製造

クロロホルム200ml中1-アミノプロパノール-2 2.75g(1モル)の溶液にメチルイソシアネート6.5mlを加える。この溶液を35℃以下で攪拌しついで蒸発させる。Rの無色油状物は直接使用される。この油状物をシアノ酢酸170gおよび無水酢酸400mlの溶液に加える。その

溶液を60-70℃で2時間攪拌しついで蒸発させる。この黄色油状物であるRを熱湯400mlに溶解し、そして5N NaOH 350mlを加え塩基性の反応液にする。30分間還流したのちその反応混合物を中和し、そして白色結晶を析出する。収量8.6g(Ⅶ)。NMRで同定された。

f) 3,7-ジヒドロ-1,8-ジメチル-3-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-プリン-2,6-ジオン(Ⅷ)の製造

5,6-ジアミノ-1-(2-ヒドロキシプロピル)-3-メチル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオン(Ⅳ)1.6g(0.075モル)を酢酸3.5ml中で15分間還流する。この還流液にクロロホルム30mlを加え、そしてつぎにエーテルを徐々に加える。生成した結晶を析出する。収量1.6g(Ⅷ)。これらの結晶を2N NaOH 40ml中で30分間還流し、つぎに5N塩酸1.8mlで中和



実施例2 3,7-ジヒドロ-3-(2-ヒドロキシプロピル)-8-メチル-1-プロピル-1H-プリン-2,6-ジオンXVの製造

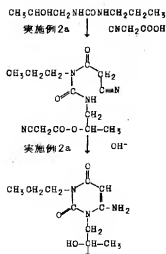
a) 6-アミノ-1-(2-ヒドロキシプロピル)-3-プロピル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンXIの製造

シアノ酢酸85gおよび無水酢酸200mlの溶液に1-(2-ヒドロキシプロピル)-3-プロピル尿素80gを加える。その反応混合物を60~70℃で2時間攪拌する。つきにそれを蒸発させ、そして残留した黄色油状物(X)を無水300mlに溶解し、且つ10N NaOH 80mlを少量ずつ加えたとそのpHは7以上になる。冷却後白色結晶を析出する。収量71g(X)。NMRで同定された。

b) 6-アミノ-1-(2-ヒドロキシプロピル)

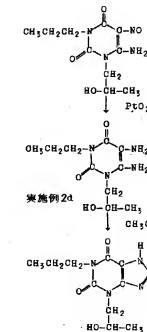
を析出する。析出物を5N NaOH 25mlを加え、そしてその溶液を30分間加熱する。反応液が酸性になるまで塩酸を加え、そして生成した結晶を析出し水200mlから再結晶する。収量2.7g, m.p. 205~208℃。NMRで同定された。

本実施例における反応順序を図示すると次のとおりである。



X

XI



XII

XIII

XIV

実施例3 3,7-ジヒドロ-1,8-ジメチル-3-フェニル-1H-プリン-2,6-ジオンXIXの製造

ル)-3-プロピル-5-ニトロジ-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンXIIの製造

上記表題の化合物の製造は実施例10の記載に従って行なわれる。

c) 5,6-ジアミノ-1-(2-ヒドロキシプロピル)-3-プロピル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンXIIIの製造

上記表題の化合物の製造は実施例1dの記載に従って行なわれる。

b) 3,7-ジヒドロ-3-(2-ヒドロキシプロピル)-8-メチル-1-プロピル-1H-プリン-2,6-ジオンXIVの製造

5,6-ジアミノ-1-(2-ヒドロキシプロピル)-3-プロピル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオン油状物として約15gを酢酸50ml中で1時間置流する。その溶液を蒸発させ、且つ残留物を水に溶解する。活性炭を加え且つ

a) 6-アミノ-3-メチル-1-フェニル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンの製造  
シアノ酢酸 3.8 g (0.044 モル)、無水酢酸 200 ml および酢酸 200 ml の溶液に 1-メチル-3-フェニル尿素 6.0 g を加える。この溶液を 90-100℃ で数時間攪拌する。冷却後 1-シアノアセト-1-メチル-3-フェニル尿素 (XV) 6.55 g を通過する (m.p. 180℃)。これを酢酸エタノール 5 l に溶解し、10% 苛性ソーダ溶液 1 l を加える。冷却且つ通過後、溶液を蒸発させ且つ結晶をエタノールで洗浄する。収量 4.67 g (XVI)。NMR により同定された。

b) 6-アミノ-3-メチル-5-ニトロソ-1-フェニル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオン XVI の製造  
DMSO 200 ml に溶解したピリミジンジオン (XVI) 4.67 g に、水 2.5 ml に溶解した  $\text{NaNO}_2$  15 g

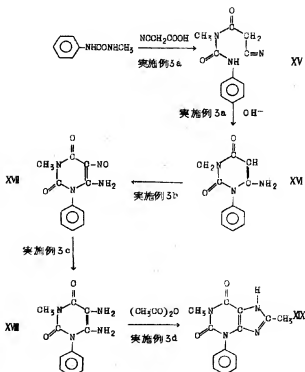
を加える。この溶液の温度は 60℃ である。これに濃塩酸 1.8 ml を加えると、その温度は 100℃ に上昇しそしてその反応混合物は深赤色になる。30 分後に水 1.5 l を加え、結晶を分別し且つ水で洗浄する。収量 4.05 g (XVII)。NMR により同定された。

c) 5,6-ジアミノ-3-メチル-1-フェニル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオン XVIII の製造

$\text{PtO}_2$  0.3 g の存在下に DMP 500 ml 中 6-アミノ-3-メチル-5-ニトロソ-1-フェニル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオン (XVI) 4.05 g の溶液を 2.00 kPa の圧力で 2.0 分間接触的に水素添加する。その反応混合物を加熱し且つ結晶を分別する。冷却後結晶を分別し且つ DMP および水で洗浄する。収量 2.14 g (XVIII)。NMR によつて同定された。

d) 3,7-ジヒドロ-1,8-ジメチル-3-フェニル-1H-プリン-2,6-ジオン XIX の製造  
無水酢酸 100 ml 中 5,6-ジアミノ-3-メチル-1-フェニル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオン 1.25 g (0.054 モル) の溶液を 5 時間煮沸する。冷却後灰色の結晶を通過し且つエタノール 300 ml から再結晶する。収量 4.0 g (XIX), m.p. 315-317℃。NMR により同定された。

本実施例における反応順序を示す次のとおりである。



実施例4 3,7-ジヒドロ-1-メチル-3-  
フェニル-8-プロピル-1H-プリン-  
2,6-ジオンの製造

無水酢酸25ml中5,6-ジアミノ-3-メチル-1-フェニル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンXX 3gの溶液を16時間還流する。冷却後灰色結晶を戸別し且つエタノール100mlから再結晶する。収量1.1g, m.p. 265~270°C。NMRにより同定した。

実施例5 3-シクロペンチル-3,7-ジヒドロ-1,8-ジメチル-1H-プリン-2,6-ジオンXXIの製造

a) 6-アミノ-1-シクロペンチル-3-メチル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンXXIIの製造

シアン酢酸4.7g(0.55モル)および無水酢酸150mlの溶液に1-シクロペンチル-3-

メチル尿素XX 7.31g(0.51モル)を加える。この溶液を70°Cで2時間攪拌する。つぎにそれを蒸発させ、残留した油状物(XI)をエタノール400mlおよび水400mlに溶解し、そして5N NaOH 110mlを少量ずつ加えるとそのpHは7以上になり、この条件下にその溶液を煮沸する。つぎにそれを一部蒸発させ、且つ結晶を戸別する。これらの結晶はXX(~30%)およびXI(~70%)の混合物であり、それはXIを合成するために使用される。収量3.8g。NMRにより同定された。

b) 6-アミノ-1-シクロペンチル-3-メチル-5-ニトロソ-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンXXIIIの製造

エタノール150mlに溶解したピリミジンジオン(XII)21.6gに、水10mlに溶解したNaNO<sub>2</sub> 8gおよび5N塩酸2.4mlを加える。30分後に赤

色結晶を戸過する。収量2.8g。NMRにより同定された。

c) 1-シクロペンチル-5,6-ジアミノ-3-メチル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオンXXIVの製造

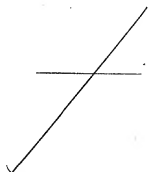
エタノール700ml中ピリミジンジオン(XXII)21.8gの懸濁物をPcO<sub>2</sub> 0.1gの存在下に265 kPaの圧力で2時間振動的に水素添加する。触媒を戸別し、その溶液を蒸発させ、エーテルを加え、そしてその結晶を戸過する。収量120g(XXV)。NMRにより同定された。

d) 3-シクロペンチル-3,7-ジヒドロ-1,8-ジメチル-1H-プリン-2,6-ジオンXXVIの製造

ピリミジンジオン(XXV)5gを酢酸20ml中で30分間還流する。クロロホルム30mlを加えそしてつぎにエーテルを徐々に加える。生成

した結晶を戸別する。収量5.3g(XXV)。これらの結晶を2N NaOH 15ml中で1時間還流し、つぎに5N塩酸で中和する。結晶を戸別し且つエタノール75mlから再結晶する。収量2.8g(XXVI), m.p. 231~241°C。NMRにより同定された。

本実施例による反応順序を図示すると次のとおりである。



実施例 6 3,7-ジヒドロ-1-エチル-8-  
メチル-3-シクロヘキシルメチル  
-1H-プリン-2,6-ジオン XXXIII

の製造

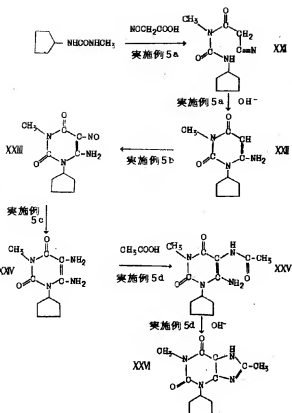
a) 6-アミノ-3-エチル-1-シクロヘキシルメチル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオン XXX の製造

上記表題の化合物の製造は実施例4aの記載に従って行なわれる。

b) 6-アミノ-3-エチル-1-シクロヘキシルメチル-5-ニトロソ-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオン XXX の製造

上記表題の化合物の製造は実施例4bの記載に従って行なわれる。

c) 5,6-ジアミノ-3-エチル-1-シクロヘキシルメチル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジオン XXXI の製造

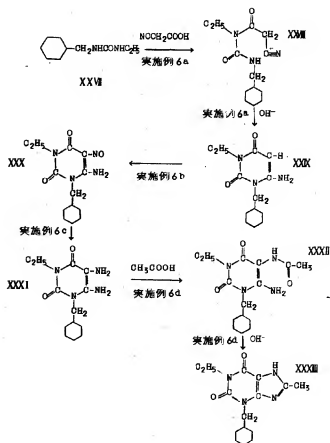


上記表題の化合物の製造は実施例4cの記載に従って行なわれる。

d) 3,7-ジヒドロ-1-エチル-8-メチル-3-シクロヘキシルメチル-1H-プリン-2,6-ジオン XXXIII の製造

ピリミジンジオン (XXX) 8 g を酢酸 10 ml 中で 2 時間煮沸する。クロロホルム 10 ml を加え、そしてつぎにエーテルを徐々に加える。生成した結晶をろ別する。収量 4.0 g (XXXI)。これらの結晶を 2N NaOH 10 ml 中で 1 時間煮沸し、つぎに 5 N 塩酸で中和する。結晶をろ過し且つエーテル 25 ml から再結晶する。収量 2.0 g, m.p. 226~231℃。NMR により同定された。

本実施例における反応順序を図示すると次のとおりである。



以下に実施例をあげて本発明の化合物がどのように薬学的組成物中に含有されるかについて説明する。

#### 実施例7 吸入用エアロゾル

活性物質	1.50g
「ミグリオール」(登録商標)	0.20g
「フライン」(登録商標)11/12/113/114 全量1000g にする量	
「フライン」はハロゲン化炭化水素を表示するために使用される。「フライン」114は1,2-ジクロロ-1,1,2,2-テトラフルオロエタンであり、「フライン」113は1,1-ジフルオロ-2,2-ジクロロトリフルオロトリクロロエタンであり、「フライン」11はトリクロロモノフルオロメタンであり、且つ「フライン」12はジクロロジフルオロメタンである。「ミグリオール」は飽和された植物油のトリグリセリドを意味する。	

水酸化ナトリウム	0.310g
ピロ亜硫酸ナトリウム	0.500g
ジナトリウムエデテート	0.100g
塩化ナトリウム	8.500g
注射用滅菌水	全量1.00gにする

#### 実施例11 舌下錠

各錠剤は以下の成分を含有する。

活性物質	2.00g
乳糖	8.50g
寒天	5.0g
タルク	5.0g

本発明の化合物の薬理学的試験について以下に示す。

#### ラットにおける自動的肺アナフィラキシー

アナフィラキシー作用は自動的に感作された実験動物において試験される。

動物の自動感作は蛋白質であるオвалブミン

#### 実施例8 錠剤

各錠剤は以下の成分を含有する。

活性物質	2.00g
とうもろこし澱粉	2.50g
乳糖	19.00g
ゼラチン	1.5g
タルク	1.20g
ステアリン酸マグネシウム	1.5g
	25.00g

#### 実施例9 坐剤

各坐剤は以下の成分を含有する。

活性物質	5.00g
アスコルビルパルミテート	1.0g
坐剤用基剤(イムハウゼンH)	全量200.00gにする

#### 実施例10 注射用溶液

活性物質	2.000g
------	--------

を注射することにより行なわれる。この投与はオвалブミンをつぎに投与した際に動物を過敏作にし、その結果として気管支痙攣を引き起こす。試験化合物の抗アナフィラキシー作用は自動感作された動物をオвалブミンにさらし、そして気管内圧について試験物質の保護作用を測定することにより生体内で試験される。

#### 免役法

スプレイグ・ダウレイ系の体重250gのラットは食塩水1.0mlに懸濁したオвалブミン(シグマ社製)1.0gおよびAl(OH)<sub>3</sub>ゲル200mgにより感作される。この懸濁物は腹部の両側(一方につき0.5ml)に皮下的に投与される。この操作はメブマルにより軽く麻酔された動物を用いて行なわれる。18〜26日後にそれらの動物は誘発試験において使用される。

誘発処理



動物はメブマル50mg/kgの腹腔内注射により麻酔される。気管にカニユーレが挿入され、そして動物はポンプ（ブラウン社製）により換気される。呼吸の回数は約80搏/分である。気管内圧はスタートハム社製圧力変換器（P23AQ型）により測定される。正常な圧力変化は0～1.0 mm H<sub>2</sub>Oである。

自発的呼吸を阻止するためにクラレー0.8mg/kgを静脈内投与する必要がある。呼吸の測定とともに心搏数および動脈血圧が頸動脈に連結されたスタートハム社製圧力変換器により測定される。血圧、脈搏数および気管内圧がグラフィックにより記録される。

気管支狭窄は5HTを標準投与量で4～5回頸静脈に注射することにより誘発される。その後オバルブミンの1回の投与量5mgが投与される。試験化合物はオバルブミンを再投与する1

分前に投与される。抗原（オバルブミン）に対する脱感作のためにこれは各動物においてただ1回投与することができる。

アナフィラキシー性気管支狭窄の計算

オバルブミンにより誘発された気管内圧の最大増加が測定され、そしてこれは気管内圧の増加百分率として表わされる。試験化合物で処理されていない対照動物群および異なる投与量の試験化合物で処理された動物群の間で比較がなされる。

試験化合物

ラットにおいて試験された化合物はつぎの化合物である。

3,7-ジヒドロ-1,8-ジメチル-3-フェニル-1H-プリン-2,6-ジオンXX(D4026と表示される)。

3,7-ジヒドロ-1,8-ジメチル-3-(2

-ヒドロキシプロピル)-1H-プリン-2,6-ジオンIII(D4086と表示される)。

3,7-ジヒドロ-3-(2-ヒドロキシプロピル)-8-メチル-1-プロピル-1H-プリン-2,6-ジオンIV(D4122と表示される)。

3-シクロペンチル-3,7-ジヒドロ-1,8-ジメチル-1H-プリン-2,6-ジオンXXI(D4136と表示される)。

3,7-ジヒドロ-1-エチル-8-メチル-3-シクロヘキシルメチル-1H-プリン-2,6-ジオンXXXIII(D4139と表示される)。

それらは最初(0.5M) NaOH 0.8mlおよび食塩水9.2mlに溶解される。化合物10mg/mlを含有するこの保存溶液は、必要に応じて食塩水でさらに希釈される。テオフィリン（ナトリウム塩）は2系列で試験される。その化合物は食塩水に溶解される。

結果

静脈内投与された5mgのオバルブミンは、操作され且つ人為的に換気されたラットの気管内圧を著しく増加せしめる。

その増加は5HTにより引き起こされたものより速く始まり、そしてより長時間持続する。

試験化合物D4026、4086、4122、4136および4139は、オバルブミンが投与される1分前に静脈内に投与された場合に、気管内圧の増加を減少させる（表I、II、III、IVおよびV）。D4026は0.01～0.10mg/kgの濃度でアナフィラキシー性の気管支経路の投与量依存性阻害作用を示し、その場合最大阻害率は約87%である。D4139は0.01～0.10mg/kgの濃度で阻害作用を示し、その場合最大阻害率は68%である。D4122は0.01～1.00mg/kgの濃度で阻害作用を示し、その場合最大阻害率は79%であ

る。

最後にテオフィリンおよびジナトリウムクロモグリケートが試験される(表ⅣおよびⅤ)。

テオフィリン0.1~2.5 mg/kgは二群のラットにおいて証明されたように、ラットのアナフィラキシー性気管支痙攣において部分的且つ散発的な保護作用を示す。一群の動物において試験された場合にジナトリウムクロモグリケート0.1~5.0 mg/kgを用いて同様のことが見出された。

アナフィラキシー性気管支痙攣に対して5.0 mg/kgの保護作用を生じる外挿された投与量が上記の試験化合物に対して計算される。表Ⅲに与えられた結果からわかるように、化合物D 4026、4122および4139は最も有効であり、ED50値<0.1 mg/kgを示す。他の試験化合物D 4086および4136はED50値0.10~0.27 mg/kgを示す。しかしながら参照化合物であるテオフィリン

およびジナトリウムクロモグリケートはベル型の曲線を示し、そのためにED50値を計算することができない。

## 結 論

キサンチン誘導体であるD 4026、4086、4122、4136および4139は自動脈作されたラットにおいてアナフィラキシー性気管支痙攣に対する保護作用を示す。このために必要な投与量は低く0.01~1.0 mg/kgである。テオフィリンは0.010~2.5 mg/kgの薬量範囲において投与量依存性の保護作用を示さない。ジナトリウムクロモグリケートは0.1~5.0 mg/kgの薬量範囲において同様の作用を示さない。

表 Ⅰ

ラットの自動肺アナフィラキシーにおける気管内圧の増加(+ΔP)、平均値±S.E.M.および実験回数が示される。

化合物	mg/kg i.v.	+ΔP (mm)	n
対 照	0	57±10	8
D 4026	0.010	33±6	5
D 4026	0.100	7±2	5
D 4026	0.500	9±5	5

表 Ⅱ

ラットの自動肺アナフィラキシーにおける気管内圧の増加(+ΔP)、平均値±S.E.M.および実験回数が示される。

化合物	mg/kg i.v.	+ΔP (mm)	n
対 照	0	46±9	6
D 4086	0.100	26±6	6
D 4086	0.250	14±3	4
D 4086	0.500	2±1	4

表 Ⅲ

ラットの自動肺アナフィラキシーにおける気

管内圧の増加(+ΔP)、平均値±S.E.M.および実験回数が与えられる。

化合物	mg/kg i.v.	+ΔP (mm)	n
対 照	0	85±13	8
D 4122	0.010	34±4	5
D 4122	0.100	23±5	5
D 4122	1.000	18±4	5

表 Ⅳ

ラットの自動肺アナフィラキシーにおける気管内圧の増加(+ΔP)、平均値±S.E.M.および実験回数が与えられる。

化合物	mg/kg i.v.	+ΔP (mm)	n
対 照	0	81±18	4
D 4136	0.025	36±4	4
D 4136	0.10	55±	4
D 4136	1.00	27±4	4

表 V

ラットの自動肺アナフィラキシーにおける気管内圧の増加(+ $\Delta P$ )、平均値 $\pm$ S.E.M.および実験回数が与えられる。

化合物	mg/kg i.v.	+ $\Delta P$ (mm)	n
対 照	0	109 $\pm$ 17	4
D 4139	0.01	74 $\pm$ 22	5
"	0.05	50 $\pm$ 26	5
"	0.10	35 $\pm$ 9	5

表 VI

ラットの自動肺アナフィラキシーにおける気管内圧の増加(+ $\Delta P$ )、平均値 $\pm$ S.E.M.および実験回数が示される。

化合物	mg/kg i.v.	+ $\Delta P$ (mm)	n
対 照	0	70 $\pm$ 14	7
テオフィリン	0.100	31 $\pm$ 11	4
テオフィリン	0.500	18 $\pm$ 5	5

ラットの自動肺アナフィラキシーにおいて50

mgの保護作用を示す外挿された静脈内投与量

(ED 50 mg/kg)

化合物	ED 50, mg/kg i.v.
D 4026	0.016
D 4086	0.12
D 4122	0.010
D 4136	0.13
D 4139	0.04
テオフィリン	ベル型曲線
ジナトリウムクロモグリケート	ベル型曲線

特許出願人 アクチエボラゲット・ドラコ

代理人 井理士 山下 白

化合物	mg/kg i.v.	+ $\Delta P$ (mm)	n
テオフィリン	2.50	42 $\pm$ 12	5
対 照	0	88 $\pm$ 12	11
テオフィリン	0.010	69 $\pm$ 21	3
テオフィリン	0.100	63 $\pm$ 17	3
テオフィリン	1.000	102 $\pm$ 10	3

表 VII

ラットの自動肺アナフィラキシーにおける気管内圧の増加(+ $\Delta P$ )、平均値 $\pm$ S.E.M.および実験回数が示される。

化合物	mg/kg i.v.	+ $\Delta P$ (mm)	n
対 照	0	46 $\pm$ 9	6
ジナトリウムクロモグリケート	0.1	46 $\pm$ 7	5
	1.0	22 $\pm$ 8	4
	5.0	46 $\pm$ 6	3

表 VIII